

# **MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**

**PROYECTO FIN DE MÁSTER**

## **ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LOS COMPONENTES INFLAMATORIOS EN METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL**

*Alberto Valero Torres*

*Directores: Patricia Sota Ochoa  
Carlos Hörndler Argarate*

# ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
Epidemiología.....	3
Abordaje del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas.....	4
Quimioterapia.....	4
Evaluación del pronóstico post-resección de metástasis hepáticas.....	5
Aportación de la Anatomía Patológica.....	5
El papel de la inflamación.....	6
Objetivos del estudio.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	15

# INTRODUCCIÓN

## *Epidemiología*

El cáncer colorrectal es un grave problema de salud, siendo, en 2008, el tumor más incidente en términos absolutos con 28551 nuevos casos. En términos relativos se halla solo por detrás del cáncer de próstata y de los tumores de mama con una incidencia ajustada por edad (ASR-W) de 30.4/100. La mortalidad del tumor colorrectal fue en ese año de 14303 fallecimientos, con lo que se sitúa como la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón (1). Las estimaciones para 2013 son un incremento leve de la incidencia y la mortalidad, con una tendencia a la baja en mujeres (2,3)

Los últimos avances han permitido que el pronóstico de los pacientes diagnosticados sea más halagüeño que hace unas décadas. Se han conseguido medianas de supervivencia a los 5 años de alrededor del 60%. La supervivencia a los diez años se sitúa por encima del 40%, con lo que el mayor porcentaje de fallecimientos se observa durante los cinco primeros años desde el diagnóstico de la enfermedad. Éste incremento de la supervivencia se debe, sobre todo, al avance en prevención secundaria, con una mayor disponibilidad de medios (sobre todo de endoscopias diagnósticas) y mejor concienciación del colectivo médico y la población (4).

A pesar de estas mejoras, el cáncer colorrectal en estadios avanzados sigue teniendo unas cifras de supervivencia muy bajas, con una mediana de supervivencia en el estadio IV a los 5 años inferior al 5%; media que se incrementa solo al 12% cuando se observan evoluciones a 3 años (4,5). El estadio IV se define por la presencia de metástasis; de ellas la más frecuente es la hepática, única o múltiple (6), siendo la causa de muerte más frecuente las complicaciones derivadas de la presencia de estas metástasis. Es por esto que el adecuado conocimiento de las características del cáncer colorrectal metastático es vital para mejorar el manejo de estos pacientes e intentar mejorar su pronóstico.

### ***Abordaje del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas.***

El tratamiento del cáncer colorrectal debe ser multidisciplinario, con una amplia colaboración entre patólogos, radiólogos, clínicos, cirujanos, etc. La principal arma de la que se dispone es la cirugía, siendo ésta la única actuación curativa. En el estadio IVa (metástasis limitadas a hígado) también es subsidiario de tratamiento quirúrgico, sin embargo no se puede definir una estrategia estándar con claridad y se dejan diferentes alternativas como opciones de consenso (7), ver figura 1 del anexo.

Los criterios, a grandes rasgos, para proponer la resección de las metástasis se centran en la no existencia de enfermedad a otros niveles y la posibilidad de abordaje quirúrgico de todas las lesiones observadas y la obligatoriedad de conservar al menos un 35% de parénquima hepático.

### ***Quimioterapia***

El uso de quimioterapia, es prácticamente ineludible en casos de enfermedad metastásica. El abordaje tiene dos objetivos: la eliminación de la enfermedad no visible: “pool” de células tumorales circulantes y micrometástasis no detectables mediante estudios de image; y la reducción de los nódulos visibles para facilitar la cirugía.

Los esquemas de quimioterapia que se han venido utilizando se fundamentan en la utilización principalmente de sales de platino (oxaliplatino principalmente) e irinotecan (8,9); a los que se han unido anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento. De estos factores destacan el bevacizumab contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el cetuximab contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Estos fármacos tienen como finalidad la supresión de la capacidad de crecimiento del tumor mediante la inhibición de la angiogénesis. Ésta es una característica inherente de los tumores malignos y se ha observado una mayor expresión de estos factores y sus receptores (VEGF y EGFR) así como del CEA en tumores de colon con mayor tendencia a producir metástasis hepáticas (10,11).

Sin embargo, el uso de estas terapias tiene un alto coste en cuanto a efectos secundarios sobre el paciente, incluso sobre la misma evolución de la enfermedad

(8). La morbilidad generada por el uso de quimioterapia debe ser minuciosamente valorada para que esta no supere los beneficios supuestos a su utilización. Por ello es crucial la correcta evaluación del pronóstico de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal (12,13). Para ello, además, puede ser útil considerar al cáncer de colon con metástasis hepáticas una patología relacionada, pero con entidad propia con respecto a aquellos sin extensión extraintestinal (14); sin olvidar que el análisis del tumor primario puede tener un factor predictivo decisivo por si solo (15).

### ***Evaluación del pronóstico post-resección de metástasis hepáticas***

Las tablas más utilizadas para la determinación del pronóstico de los pacientes sometidos a resección hepática de metástasis de cáncer de colon aúnan criterios principalmente clínicos, analíticos y anatomopatológicos, siendo una de las más utilizadas las de Basingstoke (16), que podemos observar en la Tabla I del anexo. Estas tablas comparten datos como: el número de nódulos metastáticos, el tamaño de éstos y el valor del antígeno carcinoembionario (17, 18).

Sin embargo, recientes estudios han puesto en duda la utilidad de estas tablas al observar poca diferencia en cuanto a sus resultados a pesar de valorarse diferentes variables y adjudicar una importancia diferente a éstas en cada tabla (19). Además de esta heterogeneidad en cuanto a factores predictivos, también se necesita un ajuste más fino del riesgo para favorecer decisiones como pautas de quimioterapia y programar la vigilancia del paciente (20).

Por otra parte, otra de los puntos débiles de las estrategias de evaluación del pronóstico es la obsolescencia de los datos utilizados, tanto analíticos como patológicos. Por tanto se hace necesario buscar y definir nuevos parámetros que ayuden a predecir mejor el pronóstico de estos pacientes (21).

### ***Aportación de la Anatomía Patológica***

La aportación de la anatomía patológica en el estudio de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal ha sido tradicionalmente cuantificar el número de metástasis, para correlacionarlo con los hallazgos radiológicos, y medir la distancia al extremo quirúrgico de resección para certificar una distancia igual o superior a 10 mm., considerada óptima para una resección oncológica. (6) Sin embargo, el

conocimiento más amplio de la fisiopatología de las metástasis y los mecanismos moleculares que se hallan implicados permite al patólogo aportar más información tanto con la morfología e histología convencional como con las técnicas inmunohistoquímicas y de patología molecular, que ayude al tratamiento y pronóstico de la enfermedad (22).

En relación a las dos primeras es importante no solo cuantificar el número de metastasis sino estudiar su interacción con el parénquima hepático (el hospedador del tumor) a través del borde tumoral, valorando si es expansivo o infiltrativo (23), o si existe pseudocápsula, la cual se ha asociado a un buen pronóstico (24). También pueden aportar valor pronóstico variables clásicas como el grado nuclear, histológico o el índice mitótico, siendo considerados aún variables de gran peso pronóstico (25). Por otra parte, el estudio de variables de respuesta a quimioterapia es un índice valioso, siendo útil, además, para la elección de los regímenes de tratamiento más adecuados (26,27)

La inmunohistoquímica aporta datos de interés en relación al índice de proliferación celular cuantificado por marcadores como Ki-67 o PCNA y en estudio de la expresión de p53 que es la molécula básica en el control del ciclo celular (6). Otras aportaciones de la inmunohistoquímica están en el estudio del estroma y las interacciones con factores de crecimiento como el TGF $\beta$ , que pueden favorecer la desdiferenciación de este y facilitar la invasión tumoral (28). Por último destacar el valor de la biología molecular en el estudio de las vías aberrantes de señalización que se pueden producir en adenocarcinomas de colon avanzados siendo el más importante el estado mutacional de K-Ras y, en menor medida, B-Raf e la cascada de señalización iniciada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (30). Otras vías en estudio incluyen la activación del receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGFR) (29).

### ***El papel de la inflamación***

Uno de los parámetros susceptibles al análisis anatomopatológico es la presencia de células inflamatorias en la periferia y el seno de los nódulos tumorales. Los últimos conocimientos sobre la biología tumoral en general y del cáncer colorrectal en particular (22, 11), defienden un papel controvertido de la respuesta inflamatoria del paciente en el control o diseminación de la enfermedad.

Mientras que determinadas respuestas inflamatorias, como la llevada a cabo por las células “natural killer” son harto conocidas por su capacidad antitumoral; el patrón más común de inflamación observado en tumores, con activación de macrófagos, neutrófilos, mastocitos y linfocitos, secretando gran cantidad de citocinas parece favorecer el crecimiento tumoral. Esto explica los datos que asocian peor pronóstico a tumores con expresión aumentada de citocinas o sus receptores (31, 32). El mecanismo mejor conocido para crear esta acción sinérgica reside en la promoción de la angiogénesis (31, 33). Otros mecanismos son la inducción de desdiferenciación estromal, con acción sobre las metaloproteasas (28) y el efecto directo citotrófico sobre las células tumorales mediante vías de señalización anómalas o hiperactivadas como es la secreción de EGF por los macrófagos.

Con esta base esperamos obtener con este estudio un valor significativo que asocie peor pronóstico en forma de supervivencia a aquellas metástasis hepáticas que presenten grados más altos de infiltrado inflamatorio, sea este peritumoral, intratumoral o intraepitelial, refiriéndose al neopitelio formado por el tumor metastático.

### ***Objetivos del estudio***

- Revisión de los casos de metastasectomía hepática por carcinoma colorrectal del Hospital Universitario Miguel Servet entre los años 2008 y 2012
- Describir los patrones de infiltrado inflamatorio observados en metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.
- Hallar una asociación entre los grados de inflamación observados y la recurrencia de enfermedad el primer año tras la cirugía de resección de metástasis hepáticas.
- Valorar la posibilidad de cuantificar el grado de inflamación como factor pronóstico en pacientes con resección de metástasis hepáticas por carcinoma colorrectal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se propone un estudio observacional descriptivo que defina tres factores histológicos tipificables de la reacción inflamatoria subyacente en metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Asimismo se realizará una correlación con un factor pronóstico como es la recurrencia de enfermedad metastática en el primer año tras la resección.

Se seleccionan 40 pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal cuya muestra haya sido remitida al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet. La selección de los pacientes se lleva a cabo mediante la búsqueda sistemática con el sistema SNOMED (34) en la base de datos del servicio, en soporte PATWIN, con las claves T56000 (hígado) y M81406 (adenocarcinoma metastático). Se realiza una revisión sistemática de los informes y se seleccionan aquellos en los cuales el adenocarcinoma metastático corresponda a adenocarcinoma colorrectal. El período a estudio está comprendido entre junio de 2008 y junio de 2012.

El estudio de las piezas de metastasectomía o hepatectomía parcial se realizó de manera reglada siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (35). A saber, tinción de márgenes quirúrgicos con tinta china, laminación de la pieza realizando cortes paralelos cada centímetro y contabilización y medida de los nódulos observados. El número de muestras para estudio microscópico se realiza dependiendo del número y tamaño de los nódulos metastáticos, seleccionando al menos un corte por nódulo, cuatro por pieza y, en aquellos nódulos con tamaño superior a 2-3cm, tomar muestras cada centímetro. Las muestras deben representar zona interna del tumor y relación con el parénquima hepático no infiltrado.

En el estudio histológico se realizará una gradación de la inflamación diferenciando tres parámetros: la inflamación en la interfase tumor-parénquima hepático, la inflamación en el estroma tumoral y la presencia de linfocitos intratumorales. Las células tenidas en cuenta serán aquellas propias de la inflamación crónica: linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Se asignará un valor



numérico entre 0 y 3 a cada variable en orden creciente de intensidad de la inflamación con respecto a las características descritas a continuación:

### **Interfase tumor-parénquima hepático (figura 2):**

0) No existe infiltrado inflamatorio claro rodeando el nódulo tumoral, las cantidad y tipo de células inflamatorias halladas no difiere de la observada en el parénquima conservado. Las zonas con infiltrado inflamatorio no deben superar el 10% de la longitud estudiada.

1) Infiltrado parcheado que alterna zonas sin células inflamatorias en la interfase y zonas con infiltrado de escasa. Se pueden formar pequeños agregados siempre y cuando estas áreas no supongan más del 10% de la longitud de interfase representada.

2) Infiltrado continuo de moderada intensidad. Las zonas libres de inflamación no deben superar el 10% de la longitud de interfase.

3) Infiltrado intenso continuo que rodea el tumor formando una pseudocápsula inflamatoria de al menos 100µm. de anchura.

### **Estroma tumoral (figura 3):**

0) Práctica ausencia de células inflamatorias en el estroma intratumoral, no se observan más de 10 linfocitos o histiocitos en 10 campos de gran aumento (c.g.a.)

1) Células inflamatorias dispersas focal o de manera continua siempre y cuando no se observen más de 10 por 10 c.g.a. en el segundo de los casos.

2) Pequeños agregados inflamatorios a lo largo del estroma tumoral.

3) Infiltrado continuo de gran intensidad observándose más de 30 células inflamatorias por c.g.a.

### **Linfocitosis intratumoral (figura 4)**

0) No se observan linfocitos entre las células del epitelio tumoral.

1) Entre 1 y 3 linfocitos por 10 c.g.a.

2) Entre 4 y 10 linfocitos por 10 c.g.a.

### 3) Más de 10 linfocitos por 10 c.g.a.

En el estudio de los linfocitos intraepiteliales se tendrán en cuenta solamente aquellos en los que no haya dudas de su presencia entre las células tumorales, formándose un halo entre ellas y no contando aquellos linfocitos presentes en la capa basal.

El estudio del efecto adverso se realizará mediante la historia clínica electrónica del Sistema Aragonés de Salud realizando una revisión sistemática de los informes incluídos con fecha desde el proceso quirúrgico hasta un año desde éste. Se seleccionarán como efectos adversos aquellos demostrados mediante pruebas de imagen con su correspondiente correlación clínica. En aquellos casos en los que el estudio de imagen sea dudoso se aceptarán como recurrencias aquellas demostradas posteriormente, aún transcurrido más de un año tras la resección de las metástasis, mediante estudio anatomopatológico. Aquellos pacientes de los cuales no se posean datos de revisiones en el sistema informático serán excluidos del análisis correlacional.

Se agrupará a los pacientes conforme a los datos obtenidos en el examen histológico correlacionando la presencia o no de recidiva de enfermedad metastática en tablas de contingencia 2x2. Para determinar la relación o no de los diferentes parámetros de inflamación con una recurrencia temprana se aplicará la prueba chi cuadrado con corrección de Yates o, si las frecuencias esperadas resultaran bajas por las limitaciones del tamaño muestral, el test exacto de Fisher. El nivel de significación que requeriremos será del 95%. Así pues, planteamos la siguiente hipótesis.

Hipótesis nula ( $H_0$ ): no existe correlación entre el parámetro de inflamación observado y la recurrencia de enfermedad metastática en el primer año post-cirugía.

Hipótesis ( $H_1$ ): existe una correlación entre el parámetro estudiado y la recurrencia de enfermedad metastática en el primer año post-cirugía.

## RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes cuyos datos se recogen en la tabla II. Observamos unas frecuencias de inflamación en general bajas según los parámetros descriptivos utilizados, sobre todo en lo que concierne al infiltrado dentro de los nódulos tumorales. Con respecto a la inflamación peritumoral, los datos muestran una tendencia media situándose la mayoría de los casos entre un grado 1 y 2 de inflamación, lo que puede ser un indicador de la agresividad media habitual de este tumor. La inflamación intratumoral y la linfocitosis intraepitelial muestran una tendencia más lateralizada. En ambos casos se observa una agrupación de los datos en los grados más bajos.

El patrón habitual de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal generaría una reacción inflamatoria en el neoestroma desmoplásico tumoral de poca envergadura. Tampoco se observaría lesión linfoepitelial acusada, predominando un epitelio libre de linfocitos, o con presencia muy aislada de ellos. Por el contrario, la reacción inflamatoria en la interfase tumor-parénquima hepático suele ser de mayor intensidad, predominando un infiltrado continuo o discontinuo de escaso grosor.

En el análisis correlacional se muestra en la tabla III del anexo. Primeramente se eliminaron 8 casos cuyo seguimiento no se pudieron localizar informes que permitieran conocer el estado de la enfermedad tumoral al año de la cirugía. Al encontrarnos con una muestra final baja se agruparon los grados de inflamación de todas las variables en dos, uniendo los niveles 1 y 2 en el grupo de “bajo grado” y los niveles 3 y 4 en el grupo de “alto grado”. Las tablas de contingencia resultantes se muestran en la tabla III. Se realizó el test exacto de Fisher para determinar significación estadística en las diferencias observadas dado que más del 20% de los valores esperados en todas las tablas eran inferiores a 5.

Los valores del test exacto de Fisher fueron 0.4999 para la inflamación peritumoral, 0.3425 para la inflamación intratumoral y 0.0859 para la linfocitosis intraepitelial. Todos ellos son mayores al nivel de confianza exigido ( $p < 0.05$ ); con lo cual, en nuestro estudio no se rechaza la hipótesis nula: no se ha identificado asociación significativa entre las variables utilizadas y la recurrencia de enfermedad metastásica por carcinoma colorrectal tras un año desde la cirugía. Sin embargo,

podemos observar que el valor del test de Fisher para el parámetro de linfocitosis intraepitelial es menor de 0.1; con lo que, asumiendo un riesgo del 10% ( $p < 0.1$ ), esta asociación resultaría significativa.

Por último se realizó un análisis correlacional descriptivo entre los diferentes grado de inflamación y el grado de diferenciación de la metástasis tumoral. La diferenciación se subdividió en alto (poco diferenciado) y bajo grado (bien y medianamente diferenciado) conforme a los protocolos utilizados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Miguel Servet. Los resultados se pueden observar en la tabla IV del anexo. Se utilizó nuevamente el test exacto de Fisher dado el escaso número de tumores de alto grado. En este caso el análisis correlacional tampoco resultó significativo.

## DISCUSIÓN

La resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, a pesar de encontrarnos ante una enfermedad tumoral diseminada, ha demostrado ser una intervención con buenos resultados en cuanto a aumento de supervivencia y calidad de vida de los pacientes (7), siempre y cuando se cumplan unos requisitos en cuanto a número, tamaño y enfermedad extrahepática principalmente. Esto permite que el número de muestras disponibles para estudio de la histopatología de las metástasis sea considerable en el caso del cáncer colorrectal. Pese a ello el estudio anatomopatológico usual de estas piezas se ha limitado de forma generalizada a una descripción somera del número de nódulos, tamaño y márgenes, limitándose el estudio de las características histopatológicas finas a catalogar el nódulo como de origen colorrectal (6,26)

Las líneas actuales de investigación oncológica muestran la importancia del infiltrado inflamatorio que acompaña al tumor en la colonización por las células tumorales de órganos cuyo hábitat resulta, en principio, poco propicio para la supervivencia de células programadas para el crecimiento en otras localizaciones (22). Los mecanismos implicados parecen asociarse con la secreción de citocinas por parte de las células del sistema inmune que favorecen la transformación del estroma hacia un medio desmoplásico al cual se adapta mejor el tumor, promueven la angiogénesis y son factores tróficos per se de las células tumorales (28, 29, 32, 33). De esta forma, el estudio histológico del infiltrado inflamatorio en metástasis tumorales cobra importancia para la comprensión de la biología tumoral metastática.

En nuestro estudio hemos observado como este infiltrado inflamatorio en metástasis hepáticas es más acusado en la periferia del tumor, mientras que dentro del nódulo es, generalmente, de poca intensidad. Si bien la muestra seleccionada era reducida, este dato puede explicar la naturaleza expansiva de estas metástasis, las cuales tienden a crecer en periferia mientras que la zona central habitualmente se necrosa. Dado el escaso número de publicaciones centradas en esta característica de las metástasis tumorales, se hacen necesarios nuevos estudios con un mayor número casos. Estas revisiones contribuirían a definir mejor los patrones

de inflamación y complementar y mejorar los criterios de clasificación en grados propuestos en este estudio. Asimismo podría resultar interesante el estudio histológico del infiltrado inflamatorio en metástasis de otros tipos tumorales y también en el tumor primario, que permitan relacionar el comportamiento diferente de éstas conforme a esta característica.

Otras limitaciones de este estudio se basan en la simplicidad de los análisis. Se hace necesario, pues, un estudio teniendo en cuenta variables ya conocidas como factores pronósticos como el número y tamaño de las metástasis o el grado de diferenciación (15). Estos datos podrían resultar factores de confusión si el tipo de infiltrado inflamatorio estuviera determinado por ellos. En este sentido se ha realizado un pequeño análisis correlacional entre las características descritas y el grado de diferenciación del tumor; el cual, a pesar de no haber obtenido resultados significativos, creemos que puede tener cierta influencia. En la misma situación se encuentra el uso de quimioterapia preoperatoria, la cual ha demostrado una gran capacidad de modificación de las características histopatológicas del tejido tumoral metastático (8,9).

Por otra parte, los resultados de la asociación entre los diferentes grados de inflamación con una variable predictiva como la recurrencia de enfermedad del primer año tras la cirugía han resultado poco significativos para sugerir este factor como factor pronóstico. Si bien, la muestra utilizada ha sido reducida, con lo que la potencia del estudio resulta baja. Un estudio de más calibre, con más casos y a mayor largo plazo, que asocie variables de más poder de asociación como riesgos relativos en relación a intervalos libres de enfermedad o supervivencia resultaría útil para valorar mejor los parámetros estudiados, en especial la linfocitosis intraepitelial. Las pruebas estadísticas en este aspecto en particular se han acercado a los niveles exigidos. Es por esto que se propone que este último parámetro, con mayor probabilidad, muestre cierto grado de asociación con variables pronósticas estudios con una mayor potencia estadística.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2008, International Agency for Research on Cancer [sede Web]. Lyon: Agency for Research on Cancer; 2010- [acceso 13 de julio de 2013]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
2. [Seom.org](http://www.seom.org), Sociedad Española de Oncología Médica [sede Web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica-[acceso 13 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/inicio>
3. [Bezerra-de-Souza DL](#), [Bernal MM](#), [Gómez FJ](#), [Gómez GJ](#). Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022. [Rev Esp Enferm Dig](#). 2012; 104(10): 518-23
4. Agüero F, Murta-Nascimento C, Gallén M, Andreu-García M, Pera M, Hernández C, Burón A, Macià F. Colorectal cancer survival: results from a hospital-based cancer registry. [Rev Esp Enferm Dig](#). 2012; 104(11): 572-7
5. Martí-Ragué J, Parés D, Biondo S, Navarro M, Figueras J, de Oca J, Pareja L, Cambray M, del Río C, Osorio A, Novell V, Jaurrieta E. Supervivencia y recidiva en el tratamiento multidisciplinario del carcinoma colorrectal. [Med Clin \(Barc\)](#). 2004; 123(8): 291-6
6. Pawlik TM, Choti MA. Shifting from clinical to biologic indicators of prognosis after resection of hepatic colorectal metastases. [Curr Oncol Rep](#). 2007; 9(3): 193-201
7. Herrera J, Balén E, Zazpe C, Lera JM. Estado actual del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal: una visión práctica. [Anales Sis San Navarra](#). 2002; 25(3): 319.
8. Pessaux P, Chenard MP, Bachellier P, Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. [J Visc Surg](#). 2010; 147(4): 193-201
9. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, Zimmitti G, Curley SA, Charnsangavej C, Aloia TA, Vauthey JN. Optimal

morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2012; 30(36): 4566-72

10. [Qian LY](#), [Li P](#), [Li XR](#), [Chen DJ](#), [Zhu SH](#). Multivariate Analysis of Molecular Indicators for Postoperative Liver Metastasis in Colorectal Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(8): 3967-71

11. Thomas P, Forse RA, Bajenova O. Carcinoembryonic antigen (CEA) and its receptor hnRNP M are mediators of metastasis and the inflammatory response in the liver. *Clin Exp Metastasis*. 2011; 28(8): 923-32

12. Welsh FK, Tekkis PP, John TG, Rees M. Predictive models in colorectal liver metastases--can we personalize treatment and outcome? [Dig Surg](#). 2008; 25(6): 406-12

13. [Watkins DJ](#), [Chau I](#), [Cunningham D](#), [Mudan SS](#), [Karanjia N](#), [Brown G](#), [Ashley S](#), [Norman AR](#), [Gillbanks A](#). Defining patient outcomes in stage IV colorectal cancer: a prospective study with baseline stratification according to disease resectability status. *Br J Cancer*. 2010; 102(2): 255-61

14. Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: A review. *J Surg Oncol*. 2006; 94(1): 68-80

15. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, Paty PB, Kingham TP, Allen PJ, De Matteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Department of Surgery. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases. [Ann Surg Oncol](#). 2013; 20(1): 148-54

16. Lendoire J, Raffin G, Duek F, Barros Schelotto P, Quarin C, Garay V, Gil L, Imventarza. Study of prognostic factors in the hepatectomy for metastases of colorectal carcinoma--analysis of two scores. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011; 41(2): 96-103

17. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247:125-135



18. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230 (3): 309-318
19. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38(1): 16-24
20. Gomez D, Cameron IC Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? [HPB \(Oxford\)](#). 2010; 12(4): 227-38
21. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility or futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. [Eur J Surg Oncol](#). 2010; 36(6): 568-74
22. Hanahan D, Weinberg RA. [Hallmarks of cancer: the next generation](#). *Cell*. 2011; 144(5): 646-74
23. Masahiko Koike, MD, Kenzo Yasui, MD, Akihito Torii, MD, and Syohta Kodama, MD. Prognostic Significance of Entrapped Liver Cells in Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. [Ann Surg](#). 2000; 232(5): 653-7
24. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. [Dis Colon Rectum](#). 1999; 42(5): 632-0
25. Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Arru M, Stella M, Orsenigo E, Gavazzi F, Ferla G, Di Carlo V, Staudacher C. Fattori prognostici dell'outcome a lungo termine della chirurgia resettiva epatica per metastasi da carcinoma colorettale. [Chir Ital](#). 2005; 57(5): 555-70
26. Klijn N, de Ridder JA, Punt CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? [Histopathology](#). 2013; 63(2): 149-56
27. Poultsides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, Kemeny NE, Saltz LB, Klimstra DS, Jarnagin WR, Shia J, D'Angelica MI. Pathologic response to preoperative chemotherapy in

colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome. [Ann Surg Oncol](#). 2012; 19(9): 2797-80

28. [Liu C](#), [Billadeau DD](#), [Abdelhakim H](#), [Leof E](#), [Kaibuchi K](#), [Bernabeu C](#), [Bloom GS](#), [Yang L](#), [Boardman L](#), [Shah VH](#), [Kang N](#). IQGAP1 suppresses T $\beta$ RII-mediated myofibroblastic activation and metastatic growth in liver. [J Clin Invest](#). 2013; 123(3): 1138-56

29. Wu Y, Brodt P, Sun H, Mejia W, Novosyadlyy R, Nunez N, Chen X, Mendoza A, Hong SH, Khanna C, Yakar S. Insulin-like growth factor-I regulates the liver microenvironment in obese mice and promotes liver metastasis. [Cancer Res](#). 2010; 70(1): 57-67

30. Ren J, Li G, Ge J, Li X, Zhao Y. Is K-ras gene mutation a prognostic factor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. [Dis Colon Rectum](#). 2012; 55(8): 913-23

31. Yopp AC, Shia J, Butte JM, Allen PJ, Fong Y, Jarnagin WR, DeMatteo RP, D'Angelica MI. CXCR4 expression predicts patient outcome and recurrence patterns after hepatic resection for colorectal liver metastases. [Ann Surg Oncol](#). 2012; 19 Suppl 3: S339-46

32. Bai Z, Tai Y, Li W, Zhen C, Gu W, Jian Z, Wang Q, Lin JE, Zhao Q, Gong W, Liang B, Wang C, Zhou T. Gankyrin activates IL-8 to promote hepatic metastasis of colorectal cancer. [Cancer Res](#). 2013; 73(14): 4548-58

33. [Yoshidome H](#), [Kohno H](#), [Shida T](#), [Kimura F](#), [Shimizu H](#), [Ohtsuka M](#), [Nakatani Y](#), [Miyazaki M](#). Significance of monocyte chemoattractant protein-1 in angiogenesis and survival in colorectal liver metastases. [Int J Oncol](#). 2009; 34(4): 923-30

34. García-Rojo M, Daniel C, Laurinavicius A. SNOMED CT in pathology. [Stud Health Technol Inform](#). 2012; 179: 123-40.

35. Colina F, Ibarrola C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma colorrectal. [Rev Esp Patol](#) 2004; 37(1): 73-9